

Zabrze 03.08.2016r.

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Mateusza Łaseckiego

p.t. „Przydatność wielorzędowej tomografii komputerowej w ocenie zaawansowania i odpowiedzi na leczenie chłoniaka Hodgkin’a u dzieci i młodych dorosłych”.

Przedstawiona do oceny praca doktorska porusza bardzo ważny problem z zakresu diagnostyki obrazowej, w tym ewolucji zmian, w badaniach TK w grupie chorych na chłoniaka Hodgkin’a stanowiącego jeden z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u dzieci.

Znajomość patomorfologii ziarnicy złośliwej ma istotne znaczenie dla wielu klinicystów w tym radiologów, dla oceny tego schorzenia w wielu metodach obrazowych; dotyczy to zarówno rozpoznania jak i kwalifikacji do leczenia, oraz oceny skuteczności terapii. Z tego powodu podjęcie tego tematu przez lekarza Mateusza Łaseckiego uważam za celowe, zarówno z punktu widzenia naukowego jak i praktycznego.

Praca napisana jest w sposób typowy dla tego typu opracowań. Składa się z rozdziałów zawierających: Wstęp, Cel i założenia pracy, Materiał i metoda, Wyniki, Omówienie wyników i dyskusa, Wnioski, Załącznik – program TAHL, Bibliografia, Streszczenie po polsku i angielsku.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 222 strony, posiada 53 tabele, 53 ryciny, które są umieszczone w tekście pracy. Na początku pracy podano wykaz skrótów, tabel i rycin; na końcu związane streszczenia w języku polskim i angielskim.

We wstępie (podzielonym na trzy części) na 34 stronach Autor omawia zagadnienia związane z ziarnicą złośliwą wyczerpująco wprowadza czytelnika w najważniejsze zagadnienia związane z epidemiologią i jego klasyfikacją, oraz obszernie omawia diagnostykę, badania wielośrodkowe i metody leczenia. Wyjaśnia również prawie wszystkie stosowane metody obrazowe oraz znaczenie badania TK w procesie terapeutycznym odnosząc się do wspomnianego wcześniej rozwoju technologicznego i wyjaśnia dlaczego ta metoda obrazowania jest tak dobra,

a inne nowoczesne metody radiologiczne mają mniejsze znaczenie w obrazowaniu i kontroli procesu terapeutycznego ziarnicy złośliwej. Rozdział ten jest napisany ciekawie, ale zbyt obszernie dla tego typu opracowania naukowego.

Piśmiennictwo zawiera 366 pozycji; zebrane informacje świadczą o znajomości aktualnego piśmiennictwa. Niemniej jednak jest nadmiernie rozbudowane - w wielu pozycjach brak danych pozwalających identyfikować materiał bibliograficzny np. 66 ... Advances in ... (2011), 268 Archives of disease in..... (1976)

W rozdziale 3.1.1. Rys historyczny i epidemiologia Doktorant podaje w tekście na stronie 21 i w spisie bibliograficznym publikacje: 2. Hodgkin z 1832 oraz 3. Malpighi z 1666 oraz 5. Cunningham z 1917r – czy Autor sięgnął do źródeł z tych lat?

Cele rozprawy są precyzyjne i bezpośrednio związane z tematem pracy i wyznaczają kolejno etapy realizowanego projektu.

1. Określenie rozkładu procentowego poszczególnych form cHL w badanej populacji dzieci oraz wyznaczenie najczęściej zajętych regionów węzłowych
2. Identyfikacja obszarów węzłowych pomijanych w opisach badań TK, ustalenie przyczyny tego stanu oraz ocena możliwości ich wizualizacji w badaniu USG
3. Ocena przydatności badania TKC+ względem badania PET, w różnicowaniu węzłów chłonnych zajętych chłoniakiem Hodgkina, od węzłów zdrowych
4. Zbadanie wpływu leczenia chemio/radioterapeutycznego na wyniki badań obrazowych wątroby, mięśni poprzecznie prążkowanych oraz śledziony.
5. Określenie orientacyjnych parametrów ekspozycji dla pojedynczego badania wykonanego na jednym z trzech, różnych klasowo aparatów: nowoczesnym 128-rzędowym TK, 16 –rzędowym TK oraz 16 –rzędowej komponentce tomograficznej badania PET-CT.
6. Zbadanie przydatności danych uzyskanych z badania TK, za pomocą metod WMO, WAP i FAM, w ocenie stopnia spersonalizowania leczenia pacjentów z HL.

Taki wybór celów wymagał od Doktoranta podjęcia wieloprofilowej analizy zagadnień poruszanych w pracy, która ma charakter badawczy – retrospektywny, a którą konsekwentnie

przeprowadził analizując obrazy badań TK, PET CT (oraz uwzględniając wykonane badania USG, MR) zgodnie z przyjętymi założeniami.

Materiał badawczy jest dobrze dobrany i bardzo obszerny (liczba pomiarów morfometrycznych wykorzystanych w pracy jest bardzo duża). Opracowanie zapewne jest jednym z największych w naszym kraju obejmując badania wykonane u dzieci z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina postawionym na przestrzeni pięciu lat (w 2009 – 2014r.) pochodzącym z jednego ośrodka - dzieci leczonych w Katedrze i Klinice Transplantacji szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Jest to istotne w aspekcie porównania badań wykonanych różnymi aparatami 60 i 126 rzędowym TK oraz PET CT. Spośród 47 dzieci leczonych wg wytycznych protokołu EuroNet-PHL do grupy badanej włączono 44 dzieci a “pełny zestaw badań obrazowych” wykonano u 34 dzieci. Bez żadnych zastrzeżeń stwierdzam, że liczba chorych jest reprezentatywna do założonego opracowania kliniczno-statystycznego.

W rozdziale Materiał i metoda nie podano jednoznacznie kryteriów włączenia i wyłączenia z badań – czy (w związku z tym) jeżeli dzieci były włączone do programu EuroNet –PHL stanowiło to kryterium włączenia do badanej grupy?

Brakuje w tym zestawieniu podania stopni zaawansowania klinicznego choroby /postaci w badanej grupie: podtypy histologiczne podane zostały w rozdziale 6.1 Analiza statystyczna danych klinicznych (str76) a kryteria kwalifikacji pacjentów do badania w rozdziale 7.1 w rozdziale Omówienie wyników i dyskusji w części dotyczącej podstaw analizy statystycznej. Podobnie część obejmującą analizę krzywych ROC ze str 139 – z danymi i kryteriami wstępnymi powinna być umieszczona w rozdziale: Materiał i metoda.

Metoda przeprowadzonych badań jest przedstawiona bardzo dokładnie. Na rycinach od 32 – 41 Doktorant przedstawił miejsca dokonywanych pomiarów – zdjęcia i schematy są czytelne, ułatwiają czytającemu zorientowanie się w których miejscach były dokonywane pomiary liniowe. Grupy węzłowe zostały dobrze określone.

W metodyce badań zastosowano metody referencyjne w stosunku do stawianych celów. Wiarygodności badaniom dodają dobrze dobrane i opracowane metody statystyczne dla całej grupy. O tym jak żmudnego zadania podjął się Autor świadczy fakt, że w wielu przypadkach wykonywał ręcznie korektę identyfikacji granic guza oraz fakt, że łączny czas poświęcony na pomiary

wolumetryczne pojedynczego badania zawierał się średnio w 3-4 godzinach (max 10 godzin) Str. 71. Ale, w związku z analizą obrazów TK badań dzieci z chłoniakiem, w normalnym trybie diagnostycznym, w Pracowniach i Zakładach Radiologicznych nie jest możliwe, aby aż tyle czasu poświęcał radiolog dla oceny pojedynczego badania.

Wyniki badań są dobrze opracowane i udokumentowane; zawarte na 85 stronach z podziałem na cztery podrozdziały mające ścisły związek z celami, w których Doktorant w sposób bardzo szczegółowy, z wykorzystaniem licznych tabel, rycin i wykresów przedstawia wyniki swojej pracy. W każdym przypadku dokonano wielu pomiarów, które posłużyły do porównania obrazu narządów w wynikach badań TK C+ i PET – CT uzyskiwanych w kolejnych etapach leczenia.

Sz szczególnie interesująca są wyniki podane w rozdziałach 6.2.16 do 6.2.19 obejmujące wartość diagnostyczną oceny gęstości tkankowych, objętości, aktywności metabolicznej węzłów chłonnych oraz rozdział 6.2.20 dotyczący identyfikacji regionów węzłowych przymostkowych i przedosierdziowych trudnych do oceny w badaniu TK. Uzyskane wyniki są dobrze udokumentowane, posiadają dużą wartość naukową i mogą być bezpośrednio wykorzystane w codziennej praktyce klinicznej a wnioski mogą mieć znaczenie praktyczne.

Bardzo istotną częścią tej rozprawy jest Rodział 6.3 omawiający pionierskie zastosowanie przez Autora programu TAHL, do analizy chorych z postacią chłoniaka Hodgkin'a u dzieci – przeanalizowano 19 czynników stanowiących zmienne diagnostyczne – warunkujących stan zdrowia i cechy decydujące o stopniu rozwoju choroby. (str 153 - 160).

W rozdziale 6.4 Autor omawia parametry ekspozycji w badaniach PET-CT I TK oraz dawki efektywne wykonanych badań TK i PET-CT.

Omówienie wyników i dyskusja to dobrze napisany rozdział liczący 10 stron, świadczący o merytorycznym i praktycznym przygotowaniu Doktorana, dobrej znajomości zagadnienia, opanowaniu piśmiennictwa i umiejętnym korzystaniu z niego. Ważną jest informacja, że wykonując różne rodzaje badań prowadzone wg procedur diagnostycznych można w każdej pracowni określić dane morfometryczne jako normę odpowiednią dla danej grupy węzłowej - zastosowane w ocenie postępu leczenia. Ale stwierdzenie obecności pojedynczego (drobnego węzła chłonnego) w okolicy przyosierdziowej nie wpływa na zmianę dycecji o prowadzonym

leczeniu – w programie EuroNet –PHL-C1 są ściśle określone kryteria dotyczące regionów węzłowych na podstawie której ustala się stopień zaawansowania.

W omówieniu wyników Autor zwraca uwagę na fakt, że dzięki zainstalowaniu oprogramowania Siemens caredase 4D dla aparatu Semens Somatom Definition AS+ dawka ekspozycyjna uległa znacznemu zmniejszeniu (np. o około 28% dla badania okolicy klatki piersiowej).

Wnioski w liczbie 9 odpowiadają postawionym celom pracy.

Reasumując

Oceniając przedstawioną rozprawę doktorską chciałabym zwrócić uwagę na kilka aspektów.

1. Praca dotyczy bardzo ważnego problemu zwrócenia uwagi na sposób oceny morfometrycznej grup węzłowych u dzieci leczonych z powodu chłoniaka Hodgkin'a.
2. W toku zaplanowania i przeprowadzenia badań autor zrealizował cele pracy i przedstawił słuszne wnioski
4. Przeprowadzona dyskusja świadczy o znajomości i zrozumieniu poruszanych tematów.

Zagadnienie badawcze należy ocenić jako niezwykle istotne dla radiologa i klinicysty - z uwagi na problem diagnostyczny badanej grupy dzieci jest to najważniejsze tego typu opracowania w Polsce; praca ma wartość, poznawczą, praktyczną i naukową.

W tym miejscu gorąco apeluję do Doktoranta o przedstawienie wyników swoich badań w formie publikacji naukowej zamieszczonej w czasopismach hematologicznych, onkologicznych i z zakresu diagnostyki obrazowej.

Praca stanowi samodzielny dorobek lekarza Mateusza Łaseckiego i świadczy o opanowaniu wiedzy teoretycznej i praktycznej w dziedzinie odpowiadającej tematowi pracy oraz wskazuje na umiejętność prowadzenia badań naukowych.

Uważam, że praca lekarza Mateusza Łaseckiego odpowiada w pełni wymogom prac doktorskich.

Z obowiązku recenzenta pozostaje mi dodać, że rozprawa doktorska lekarza Mateusza Łaseckiego przed publikacją wymaga znacznej korekty językowej – m.in. następujące punkty wymagają poprawek: Str 25 – jest “najrzadszej” str 26 “części” – powinno być część , str 27 “tródniejsza” str 31 jest”wielokrytrialne” powinno być wielokryterialne. Str 24 – podpis pod

zdjęciem – jest zdjęcie A, str 41 – podpis pod zdjęciem “zielony – kilejny” - powinno być kolejny ... itd. Wymienione błędy nie umniejszają wartości pracy.

Przedstawione wyżej uwagi edytorskie nie umniejszają merytorycznej wartości pracy, w związku z czym stwierdzam, że oceniana praca spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim i w związku z tym przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza Mateusza Łaseckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Ewa Kluczevska